

As Alterações do Doppler Cardíaco Perante Modificação da Volémia em Cuidados Intensivos Polivalentes [13]

PAULO MARCELINO, FRANCISCA FRADE, SUSAN MARUM, ANA PAULA FERNANDES,
PALMEIRO RIBEIRO, MÁRIO G. LOPES

Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital de Curry Cabral e Centro de Cardiologia da Universidade de Lisboa (LA3)
Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2004;23 (2):183-196

RESUMO

Num grupo de 64 doentes de uma Unidade de Cuidados Intensivos, 24 dos quais submetidos a ventilação mecânica, foi determinada a influência da modificação da volémia nas características do Doppler cardíaco, através da negativização do balanço hídrico e correspondente modificação da pressão venosa central. Com a modificação da volémia, a relação E/A do fluxo transvalvular mitral mostrou uma tendência para reduzir, o tempo de desaceleração da onda E mitral para diminuir, o tempo de relaxamento isovolumétrico para aumentar, e a veia cava inferior reduziu o seu diâmetro expiratório e aumentou o valor do colapso inspiratório. Não se observou uma correlação significativa entre os valores das variáveis estudadas e a modificação da volémia, inclusivamente entre a pressão venosa central e o balanço hídrico.

A modificação da volémia em doentes críticos modifica as características de determinados parâmetros de ecocardiografia-Doppler, mas não é possível predizer a magnitude dessa variação.

Palavras-Chave

Ecocardiografia; Cuidados Intensivos; Volémia; Pressão Venosa Central

ABSTRACT

Cardiac Doppler Variation With Volume Status Changes in General Intensive Care

The authors studied the effect of volume status modification on cardiac Doppler features, with negative fluid balance and corresponding central venous pressure change. This was carried out in 64 patients admitted to the Intensive Care Unit, 24 of whom were under mechanical ventilation. With volume status change, the mitral E/A ratio showed a tendency to decrease, mitral E wave deceleration time decreased, isovolumic relaxation time increased, and the expiratory diameter of the inferior vena cava reduced and its inspiratory collapse increased. No significant correlation was observed between the parameters studied and volume changes, or between central venous pressure and fluid balance. Volume changes in critical care patients modify certain features of Doppler echocardiography, but the magnitude of such variations is unpredictable.

Key words

Echocardiography; Intensive care; Volume status; Central venous pressure

INTRODUÇÃO

Em Cuidados Intensivos, a determinação do Estado de volémia e respectiva variação no doente crítico, tem um importante papel na avaliação geral, quer terapêutica, quer diagnóstica.

A descrição do catéter da artéria pulmonar⁽¹⁾ (CAP), permitiu obter a pressão de encravamento (Pw) de um ramo da artéria pulmonar à cabeceira do doente, assumindo que esta corresponde à pressão da aurícula esquerda (AE)⁽²⁻⁴⁾. Rapidamente este parâmetro ganhou importância na tradução da volémia intravascular, relativamente aos meios mais convencionais como a radiografia do tórax e a pressão venosa central (PVC)⁽⁵⁾, sendo porventura o parâmetro mais considerado na avaliação do estado de repleção intravascular.

Dadas as dúvidas sobre a utilização do CAP nas Unidades de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP)⁽⁶⁻⁸⁾, principalmente sobre a mortalidade associada ao seu uso, as conferências de consenso da Sociedade Americana de Cuidados Intensivos e da Sociedade Americana de Cardiologia, referem a necessidade de encontrar alternativas válidas para a avaliação destes doentes, nomeadamente através da ecocardiografia^(9, 10).

O exame ecocardiográfico, para além da avaliação funcional e morfológica, é utilizado para a obtenção de diversas variáveis hemodinâmicas, como é o caso da avaliação semi-quantitativa ou quantitativa da PVC⁽¹¹⁻¹³⁾, quantificação não-invasiva da pressão sistólica e diastólica da artéria pulmonar⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, e na avaliação não invasiva do débito cardíaco⁽¹⁷⁾. A pressão de encravamento constitui, provavelmente, a maior causa da colocação do CAP⁽¹⁸⁾, e a sua determinação não-invasiva por ecocardiografia foi alvo de numerosas publicações⁽¹⁹⁻²⁶⁾.

Tentou-se também detectar as alterações do Doppler cardíaco, induzidas pelas alterações de volémia⁽²⁷⁻³⁴⁾. Estes estudos foram conduzidos em indivíduos saudáveis^(29, 31, 34), modelos animais^(27, 28, 32), ou verificando o efeito da hemodiálise⁽³⁰⁾. Nos voluntários saudáveis, as alterações ecocardiográficas-Doppler perante variações de volémia utilizaram métodos que consistem na utilização de nitratos para reduzir a pré-carga e na infusão de soros salinos ou elevação dos membros para obter o efeito contrário^(23, 30, 31, 34). Os estudos clínicos disponíveis são escassos e as técnicas utilizadas são semelhantes às descritas para os voluntários saudá-

INTRODUCTION

In intensive care, determination of volume status and of any variation in it plays an important role in the general diagnostic and therapeutic assessment of critically ill patients.

The development of pulmonary artery catheterization⁽¹⁾ (PAC) has enabled pulmonary wedge pressure (PWP) to be measured, at the patient's bedside, in a branch of the pulmonary artery, which is assumed to correspond to pressure in the left atrium (LA)⁽²⁻⁴⁾. This parameter rapidly gained popularity in determining intravascular volume status compared to more conventional means such as chest X-ray and central venous pressure (CVP)⁽⁵⁾, and is perhaps the most often used parameter in the assessment of intravascular filling.

Given the questions that have been raised concerning the use of PAC in intensive care units (ICU)⁽⁶⁻⁸⁾, particularly its associated mortality, the consensus conferences of the American Society of Critical Care Medicine and the American College of Cardiology stated the need to find valid alternatives for assessing these patients, particularly by echocardiography^(9, 10).

Echocardiographic studies, besides their use in functional and morphological evaluation, are used to determine various hemodynamic variables, such as semi-quantitative or quantitative assessment of CVP⁽¹¹⁻¹³⁾, non-invasive quantification of pulmonary artery systolic and diastolic pressure⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, and non-invasive estimation of cardiac output⁽¹⁷⁾. Determination of pulmonary wedge pressure is probably the main reason for using PAC⁽¹⁸⁾, and achieving this non-invasively by echocardiography has been the subject of numerous publications⁽¹⁹⁻²⁶⁾.

Attempts have also been made to detect variations in cardiac Doppler induced by changes in volume status⁽²⁷⁻³⁴⁾. These studies were conducted in healthy individuals^(29, 31, 34) and animal models^(27, 28, 32), or by assessing the effect of hemodialysis⁽³⁰⁾. In the healthy volunteers, Doppler echo alterations with volume status changes were obtained by using nitrates to reduce preload and infusion of saline solution, or by raising the lower limbs to achieve the opposite effect^(23, 30, 31, 34). In the few clinical studies available, the techniques used were similar to those described above for healthy subjects, and were intended to validate the formulas used to calculate PWP, in other words by study-

veis, e realizadas com a intenção de validar as fórmulas de cálculo da Pw, ou seja, estudando doentes com condição cardíaca alterada, submetidos a cateterismo cardíaco.

O presente estudo teve como objectivo verificar se a ecocardiografia pode servir o fim de monitorização e verificação da modificação da volémia numa UCIP, com doentes ventilados mecanicamente e diferentes patologias.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado numa UCIP, em doentes que negativaram o balanço hídrico, e nos quais se observou igualmente uma variação correspondente da PVC.

Foram incluídos no estudo apenas doentes em ritmo sinusal, registando-se a idade, o sexo, o índice de gravidade APACHE II, a presença de ventilação mecânica, as patologias ou grupos de diagnóstico mais frequentes (pós-operatório de transplante hepático, doentes com exacerbação de insuficiência respiratória crónica e doentes em sépsis, de acordo com os critérios internacionalmente aceites⁽³⁵⁾ e a presença de disfunção sistólica, avaliada pela fracção de encurtamento. A caracterização dos doentes pode ser consultada no *Quadro I*. Para além dos diagnósticos referidos no quadro, os restantes doentes apresentavam as seguintes patologias: pneumonia (sem critérios de sépsis), cinco doentes; doença cerebro-vascular, cinco doentes; pós-operatórios diversos, cinco doentes; vasculite sistémica: quatro doentes; politraumatizados, quatro doentes; infectados pelo VIH, quatro doentes; doenças neoplásicas, três doentes; insuficiência cardíaca, três doentes; cinco doentes com outros diagnósticos.

Quadro I

Caracterização da amostra de doentes, de acordo com os dados demográficos e grupos de análise separada

<i>Total (n)</i>	64
Homens	47
Idade média e limites (anos)	62,7 (31-78)
APACHE II médio e limites	20,2 (14-29)
Tempo de internamento (média e limites, em dias)	10,7 (4-18)
Doentes em sépsis (n)	11
Doentes em pós-operatório de transplante hepático (n)	9
Doentes com exacerbação de insuficiência respiratória crónica (n)	11
Doentes ventilados (n)	24
Doentes com falência sistólica do ventrículo esquerdo (n)	11

ing patients with altered cardiac function undergoing cardiac catheterization.

The objective of the present study was to determine whether echocardiography can be used to determine and monitor volume status changes in the ICU, in patients under mechanical ventilation and with different pathologies.

METHODS

The study was carried out in an ICU, in patients with negative fluid balance, in whom a corresponding variation in CVP was also observed.

Only patients in sinus rhythm were included in the study, which recorded their age, gender, APACHE II score, need for mechanical ventilation, the most frequent pathologies or diagnostic groups (post-liver transplant, worsening chronic respiratory failure, and patients with sepsis, in accordance with internationally accepted criteria⁽³⁵⁾) and systolic dysfunction as assessed by fractional shortening. The patients' characteristics can be seen in *Table I*. Besides the diagnoses shown in the table, the other patients presented the following pathologies: pneumonia (without criteria for sepsis), 5 patients; cerebrovascular disease, 5 patients; postoperative, 5 patients; systemic vasculitis, 4 patients; multiple trauma, 4 patients; AIDS-related, 4 patients; cancer, 3 patients; heart failure, 3 patients; and 5 patients with other diagnoses.

Patients with significant variations in blood pressure (BP) (a difference of 20 mmHg in systolic BP or 10 mmHg in mean BP) or heart rate (over 10% difference) between two tests were excluded, in order to avoid interference by these parameters in Doppler features. Mean

Table I

Characterization of the patient sample, in accordance with demographic data and subgroups for separate analysis

<i>Total (n)</i>	64
Men	47
Mean age and range (years)	62.7 (31-78)
APACHE II (mean and range)	20.2 (14-29)
Duration of hospital stay (mean and range, days)	10.7 (4-18)
Patients with sepsis (n)	11
Postoperative patients following liver transplant (n)	9
Patients with worsening chronic respiratory failure (n)	11
Patients under mechanical ventilation (n)	24
Patients with left ventricular systolic dysfunction (n)	11

Doentes com variações significativas de pressão arterial (considerada uma diferença de 20 mmHg de pressão arterial sistólica ou 10 mmHg de pressão arterial média) e frequência cardíaca (considerada uma diferença superior a 10%) entre os dois estudos foram excluídos, para evitar interferências destes parâmetros sobre as características do Doppler. As variações médias da pressão arterial, frequência cardíaca, PVC e balanço hídrico respeitantes ao total dos doentes podem ser consultadas no *Quadro 2*.

Foram igualmente excluídos doentes nos quais a qualidade do exame não permitiu obter um número de parâmetros suficiente para a análise comparativa, admitindo-se a ausência de um máximo de três dados de análise por doente.

De um total de 75 doentes foram incluídos no estudo 64. Cinco doentes foram excluídos devido às variações de pressão arterial ou frequência cardíaca e em seis doentes foi difícil obter o conjunto dos dados nas duas avaliações efectuadas, inviabilizando a análise comparativa.

Nos doentes incluídos no estudo realizaram-se ecocardiogramas transtorácicos com es-

variations in blood pressure, heart rate, CVP and fluid balance for all the patients can be found in *Table II*.

Patients in whom the quality of the exam was inadequate to obtain a sufficient number of parameters for comparative analysis were also excluded, with a maximum of three missing parameters per patient being accepted.

Out of a total of 75 patients, 64 were included in the study. Five were excluded due to variations in blood pressure or heart rate and a further six due to difficulties in obtaining all the data required in the two assessments, thus invalidating comparative analysis.

Transthoracic echocardiography with Doppler study was performed in the patients included in the study, before and after volume status changes and simultaneously with CVP measurement.

The results were compared only between patients with the same ventilatory status (only those with mechanical ventilation or those with spontaneous breathing).

The echocardiographic parameters analyzed were the following: in 4-chamber apical view, with pulsed Doppler, mitral flow (MF) was recorded at leaflet opening, with the E/A ratio, E

Quadro II

Variação da pressão arterial, frequência cardíaca e PVC no total dos 64 doentes estudados

Parâmetro	Avaliação inicial (média e DP)	2.ª avaliação (média e DP)	Diferença (média e DP)	Valor de p
PVC (cmH ₂ O)	13,98±4,5	7,75±4,7	-6,23±3,78	<0,001
Frequência cardíaca (BPM)	91,56±16,31	93,48±17,7	- 1,92±11,17	Não significativa
Pressão arteria média (mmHg)	198,19±20,15	96,23±21,51	1,96±14,79	Não significativa
Variação do balanço hídrico (média e limites, em cc)	—	—	2200 (300-7500)	
Tempo entre as avaliações (média e limites, em horas)	—	—	35 horas (12-75)	

DP - desvio padrão; cc - centímetros cúbicos; cmH₂O - centímetros de água; mmHg - milímetros de mercúrio; bpm - batimentos por minuto.

Table II

Variation in blood pressure, heart rate and CVP in all 64 patients studied

Parameter	Initial assessment (mean and SD)	2nd assessment (mean and SD)	Difference (mean and SD)	p
CVP (cmH ₂ O)	13.98±4.5	7.75±4.7	-6.23±3.78	<0.001
Heart rate (bpm)	91.56±16.31	93.48±17.7	- 1.92±11.17	NS
Mean blood pressure (mmHg)	198.19±20.15	96.23±21.51	1.96±14.79	NS
Variation in fluid balance (mean and range, in cc)	—	—	2200 (300-7500)	
Time between assessments (mean and range, in hours)	—	—	35 (12-75)	

SD - standard deviation; cc - cubic centimeters; cmH₂O - centimeters of water; mmHg - millimeters of mercury; bpm - beats per minute.

tudo Doppler, antes e depois da variação de volêmia e em simultâneo com a medição da PVC.

Só foram comparados os registos de doentes com a mesma condição ventilatória (só ventilados ou só doentes em ventilação espontânea).

Os parâmetros ecocardiográficos analisados foram os seguintes: em incidência apical quatro câmaras, com o Doppler pulsado, registou-se o fluxo transvalvular mitral (FTVM) ao nível da abertura dos folhetos, com determinação da relação E/A, do tempo de aceleração e desaceleração da onda E, da duração da onda A; o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi obtido em incidência apical cinco câmaras, ao nível da câmara de saída do ventrículo esquerdo e na proximidade do folheto mitral anterior, a partir do registo em simultâneo do fluxo aórtico e mitral, considerando-se o tempo entre o fim do fluxo aórtico e início do fluxo mitral; registo do fluxo aórtico ao nível do trato de saída do ventrículo esquerdo (VE), com determinação da velocidade pico, aceleração e desaceleração do fluxo aórtico e débito cardíaco pelo integral fluxo/tempo. Para este último fez-se primeiro a determinação do diâmetro da raiz da aorta em incidência paraexternal eixo longo, imediatamente antes da abertura das cúspides aórticas, sendo a respectiva área assumida como circular. De seguida obteve-se o registo de Doppler do fluxo da câmara de saída do ventrículo esquerdo, para determinação do integral fluxo/tempo de fluxo, sendo o débito cardíaco obtido pela fórmula: (área da raiz da aorta) x (integral fluxo/tempo de fluxo aórtico) x (frequência cardíaca por minuto) / 1000; registo do fluxo transvalvular tricúspide ao nível da abertura dos folhetos, com análise da relação E/A, e da desaceleração da onda E; registo da regurgitação tricúspide (parâmetro avaliado com o Doppler contínuo); em incidência subcostal registou-se a variação da VCI, a 2 cm da AD, com análise da dimensão expiratória e do respectivo colapso inspiratório. Os tempos de desaceleração foram definidos como o tempo entre a velocidade pico da onda E e o seu fim, determinado pela linha de base ou sua extrapolação até à linha de base a partir do declive inicial da onda de enchimento protodistólico nos casos em que se verificou fusão de ondas. A função sistólica foi definida de acordo com a fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo, avaliada em incidência longitudinal eixo longo, ao nível dos músculos papilares utilizando o modo M (foi considerado má fun-

wave acceleration and deceleration time, and duration of the A wave being determined; isovolumic relaxation time (IRT) was obtained in 5-chamber apical view, at the left ventricular (LV) outflow tract and close to the anterior mitral leaflet, based on simultaneous recording of aortic and mitral flow, taking the interval between the end of aortic flow and beginning of mitral flow; aortic flow at the LV outflow tract was recorded, with determination of aortic flow peak velocity, acceleration and deceleration and cardiac output by the flow-time integral. For the latter, the diameter of the aortic root was first determined in long-axis parasternal view, immediately prior to aortic cuspid opening, the area being taken as circular. The flow at the left ventricular outflow tract was then obtained by Doppler, in order to determine the flow-time of flow integral, with cardiac output being calculated by the formula: (aortic root area) x (flow-time of aortic flow integral) x (heart rate per minute) / 1000; tricuspid transvalvular flow at leaflet opening was measured, with analysis of E/A ratio and E-wave deceleration; tricuspid regurgitation was assessed (by continuous Doppler); in subcostal view, variation in the inferior vena cava (IVC), 2 cm from the right atrium, was determined, with analysis of expiratory diameter and inspiratory collapse. Deceleration times were defined as the duration between E wave peak velocity and its end, determined by the baseline or its extrapolation to the baseline from the initial slope of the early diastolic filling wave in cases where waves were seen to merge. Systolic function was determined based on left ventricular fractional shortening, assessed by M-mode, in long-axis longitudinal view, at the papillary muscles (fractional shortening of <20% was considered to indicate poor systolic function).

All the above echocardiographic parameters were obtained at end expiration, the mean of three measurements being used.

Six patients presented complete left bundle branch block, but besides the kinetic abnormalities associated with this conduction disturbance, there were no other alterations in segmental kinetics.

An ALOKA SSD-2200 echocardiograph was used to obtain the recordings, equipped with a 3.5 MHz probe and with pulsed, continuous and color Doppler.

All the echocardiographic variables studied were compared with changes in the fluid balance using a sign test, with Gaussian approxi-

ção sistólica uma fracção de encurtamento <20 %).

Todos os parâmetros ecocardiográficos referidos foram obtidos no final da expiração e considerada a média de três medições.

Do total de doentes, seis apresentavam um bloqueio completo de ramo esquerdo. Para além das alterações cinética segmentares relacionadas com este distúrbio da condução, não se observaram outras alterações da cinética segmentar.

Para a obtenção destes registos foi utilizado um ecocardiógrafo ALOKA SSD-2200, equipado com sonda cardíaca de 3,5 Mhz, com Doppler pulsado, contínuo e codificado em cor.

Todas as variáveis ecocardiográficas estudadas foram comparadas com a variação do balanço hídrico e o método estatístico utilizado foi o teste dos sinais, considerando a aproximação à Gaussiana, para a detecção de variação estável e consistente dos valores dos parâmetros estudados. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$. Para a PVC, frequência cardíaca e pressão arterial média foi realizado um teste *t* de *student* de forma a avaliar se a negativização do balanço hídrico originou diferenças significativas nos valores destas variáveis. Foi igualmente determinado o coeficiente de correlação entre cada uma das variáveis e a variação do balanço hídrico.

A análise estatística foi efectuada separadamente nos seguintes grupos de doentes:

1. Total dos doentes ($n=64$);
2. De acordo com patologias mais representativas em termos de número de doentes – doentes com exacerbação da insuficiência respiratória crónica ($n=11$), doentes em pós-operatório de transplante hepático ($n=9$), doentes em sépsis ($n=11$).
3. De acordo com a existência ou não de falência cardíaca sistólica, avaliada pela fracção de encurtamento. Para o efeito foram considerados dois grupos de doentes de acordo com este parâmetro: doentes com fracção de encurtamento inferior a 20 % ($n=9$), entre 21 e 29 % ($n=2$). Os doentes com fracção de encurtamento superior a 30 % foram considerados com função sistólica normal;
4. De acordo com a presença de ventilação mecânica ou não (total de doentes ventilados: 24)

mation, to detect stable and consistent variations in the parameters under study. A value of $p < 0.05$ was considered significant. With regard to CVP, heart rate and mean blood pressure, the Student's *t* test was used to assess whether a negative fluid balance resulted in significant differences in the values of these variables. The correlation coefficient was also calculated between each of the variables and changes in the fluid balance.

The statistical analysis was carried out separately for each of the following patient groups:

1. total number of patients ($n=64$);
2. in accordance with the most common pathologies in terms of number of patients – patients with worsening chronic respiratory failure ($n=11$), post-operative patients following liver transplant ($n=9$), patients with sepsis ($n=11$);
3. in accordance with the presence or absence of systolic heart failure, as assessed by fractional shortening. For this parameter, two groups of patients were considered: those with fractional shortening below 20 % ($n=9$) and those between 21 and 29 % ($n=2$). Patients with fractional shortening above 30 % were considered to have normal systolic function;
4. depending on the presence or absence of mechanical ventilation (total number ventilated: 24).

The study was observational and received prior approval from the hospital's ethics committee.

RESULTS

Table III gives the results obtained for each of the variables studied with negative fluid balance.

General assessment of the 64 patients enabled identification of the echocardiographic parameters that showed a stable relation with negative fluid balance. Overall, it was found that the MF E/A ratio showed a tendency to fall, ($p=0.01$), IRT a tendency to rise ($p < 0.001$), and mitral E wave deceleration time decreased in most cases ($p=0.008$), as did that of the tricuspid E wave ($p < 0.001$). The IVC showed a stable variation, in both reduced diameter ($p < 0.001$) and corresponding inspi-

O estudo teve carácter observacional e foi previamente aprovado pela comissão de ética do Hospital.

RESULTADOS

No *Quadro 3* descrevem-se os resultados obtidos para cada uma das variáveis estudadas, perante a negativização do débito cardíaco.

A avaliação geral dos 64 doentes, permitiu identificar quais foram os parâmetros ecocardiográficos estudados que tiveram uma variação mais estável com a negativização do balanço hídrico. Assim, no conjunto dos doentes, verificou-se que, a relação E/A do FTVM mostra uma tendência para a descida, ($p=0,01$), o TRIV mostra uma tendência para aumentar ($p<0,001$), o tempo de desaceleração da onda E mitral diminui na maioria dos casos ($p=0,008$), o mesmo acontecendo com o tempo de desaceleração da onda E tricúspide ($p<0,001$). A VCI mostrou uma variação estável, quer na diminuição de dimensões ($p<0,001$), quer no aumento do colapso inspiratório ($p=0,001$), com a variação negativa do balanço hídrico.

A análise do *Quadro 3* permite também observar que a regurgitação tricúspide foi o parâ-

ratory collapse ($p=0.001$), with negative changes in the fluid balance.

Analysis of *Table III* also reveals that tricuspid regurgitation was the most difficult parameter to obtain in these patients, followed by Doppler study of the right chambers. The inferior vena cava was measured in only 54 cases, the greatest problem being the presence of abdominal dressings in the surgical patients.

Analysis of the subgroups mentioned above reveals that the relations were not uniform:

1. In the patient group with systolic dysfunction and fractional shortening below 20 %, the relations are similar, except for the values of mitral and tricuspid E wave deceleration, which were no longer significant. There were only two patients with fractional shortening between 21 % and 29 %, making it impossible to perform a separate analysis.

2. In the patient subgroup with sepsis, the values for tricuspid E-wave deceleration and variations in the IVC (inspiratory collapse) ceased to be significant.

3. In patients with chronic pulmonary disease and all those under mechanical ventilation, only IRT continued to be significant, the re-

Quadro III

Resultados obtidos para as variáveis estudadas, pelo método do teste dos sinais, considerando a aproximação à Gaussiana

Parâmetro	n	Varição com o balanço hídrico negativo	Valor de p
PVC	64	↘	<0,001
mEA	64	↘	0,01
aEm	62	–	NS
dEm	63	↘	0,008
dAm	62	–	NS
TRIV	59	/	<0,001
vpAo	61	–	NS
aAo	61	–	NS
dAo	61	–	NS
dEt	51	↘	0,02
tEA	51	–	NS
DC	61	–	NS
VD/AD	36	–	NS
VCI _{max}	54	↘	<0,001
Delta VCI	54	/	<0,001

mEA: relação E/A mitral; aEm: tempo de aceleração da onda E mitral; dEm: tempo de desaceleração da onda E mitral; dAm: tempo de duração da onda A mitral; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; vpAo: velocidade pico do fluxo transvalvular aórtico; aAo: tempo de aceleração do fluxo transvalvular aórtico; dAo: tempo de desaceleração do fluxo transvalvular aórtico; dEt: tempo de desaceleração da onda E tricúspide; tEA: relação E/A do fluxo transvalvular tricúspide; DC: débito cardíaco; VCI_{max}: diâmetro máximo da VCI; deltaVCI: colapso inspiratório da VCI; PVC: pressão venosa central; VCI: veia cava inferior; /significa tendência para a subida do valor absoluto da variável estudada; ↘: significa tendência para descer o valor absoluto da variável estudada; –:significa que não existe qualquer tendência de variação uniformevariável; NS: significa não significativo.

Table III

Results obtained for the variables studied, using the sign test, with Gaussian approximation

Parameter	n	Variation with negative fluid balance	p
CVP	64	↘	<0.001
mEA	64	↘	0.01
mEa	62	–	NS
dmE	63	↘	0.008
dmA	62	–	NS
IRT	59	/	<0.001
vpAo	61	–	NS
aAo	61	–	NS
dAo	61	–	NS
dtE	51	↘	0.02
tEA	51	–	NS
CO	61	–	NS
RV/RA	36	–	NS
MaxIVC	54	↘	<0.001
Delta IVC	54	/	<0.001

CVP: central venous pressure; mEA: mitral E/A ratio; mEa: mitral E-wave acceleration time; dmE: mitral e-wave deceleration time; dmA: duration of mitral A wave; IRT: isovolumic relaxation time; pvAo: peak velocity of aortic transvalvular flow; aAo: acceleration time of aortic transvalvular flow; dAo, deceleration time of aortic transvalvular flow; dtE: deceleration time of tricuspid E wave; tEA: tricuspid transvalvular flow E/A ratio; CO: cardiac output; RV/RA: right ventricle/right atrium; MaxIVC: maximum diameter of inferior vena cava; DeltaIVC: inspiratory collapse of IVC; /: tendency for a rise in the absolute value of the variable under study; ↘: tendency for a fall in the absolute value of the variable under study; –: no tendency for a uniform variation in the variable under study; NS: not significant.

metro mais difícil de obter nestes doentes, seguido do estudo Doppler das cavidades direitas. A veia cava inferior foi registada em apenas 54 casos, neste caso a maior dificuldade relacionou-se com a presença de pensos abdominais nos doentes cirúrgicos.

A análise dos subgrupos já mencionados, revela que estas relações não são uniformes:

1. No grupo de doentes com disfunção sistólica e fracção de encurtamento inferior a 20%, as relações são semelhantes, à excepção dos valores da desaceleração da onda E mitral e tricúspide que deixaram de ser relevantes. Os doentes com fracção de encurtamento entre 21% e 29% eram apenas dois, número que impossibilitou a realização de qualquer análise separada.

2. No subgrupo de doentes em sépsis, deixaram de ter importância os valores da desaceleração E tricúspide e a variação da VCI (colapso inspiratório).

3. Nos doentes com doença pulmonar crónica e no conjunto de doentes ventilados, apenas o TRIV continuou a ter significado, perdendo os restantes parâmetros estudados significado estatístico.

Assim, apenas o valor do TRIV variou com igual tendência dentro de todos os grupos, quando analisados separadamente, perdendo os restantes parâmetros analisados valor estatístico.

Apesar de ser evidente que o balanço hídrico negativo corresponde a uma diminuição da PVC, não parece haver qualquer relação

maintaining parameters losing statistical significance.

Thus, only IRT showed the same tendency among all the groups when analyzed separately, all other parameters losing statistical significance.

While it is clear that negative fluid balance results in a reduction in CVP, there does not appear to be any relation between the reduced CVP value and the absolute value of the negative fluid balance, as can be seen in *Fig. 1* (no correlation).

A lack of correlation was also found between the variables that showed stable variation with negative fluid balance. As shown graphically in *Fig. 2A to 2F*, this was the case with the mitral E/A ratio, the expiratory diameter of the inferior vena cava and corresponding inspiratory collapse, mitral E wave deceleration time, isovolumic relaxation time, and tricuspid E wave deceleration. Thus, despite the tendency for variations in certain echocardiographic and Doppler parameters to be consistent and statistically significant, there is no correlation between changes in the fluid balance and these variables.

Differences in each of the variables were also compared within the same groups. The results show that, in general, the group of under mechanical ventilation presented greater tricuspid regurgitation, and that the cardiac output of patients with sepsis was above average.

It was found that the division of mitral E wave deceleration by IRT was very uniform,

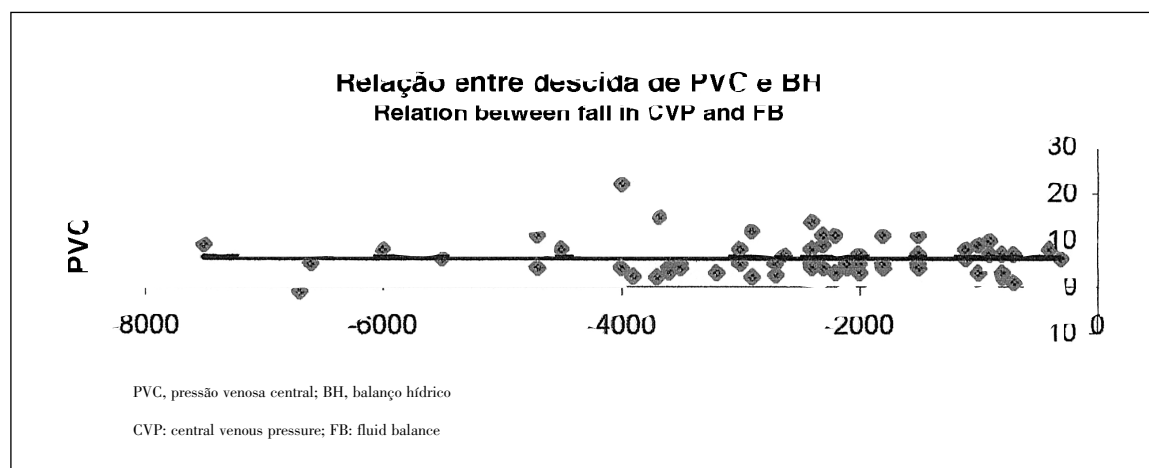


Fig. 1 Representação gráfica da ausência de correlação entre a variação do balanço hídrico e a variação da pressão venosa central.

Fig. 1 Graphical representation of lack of correlation between changes in fluid balance and variations in central venous pressure.

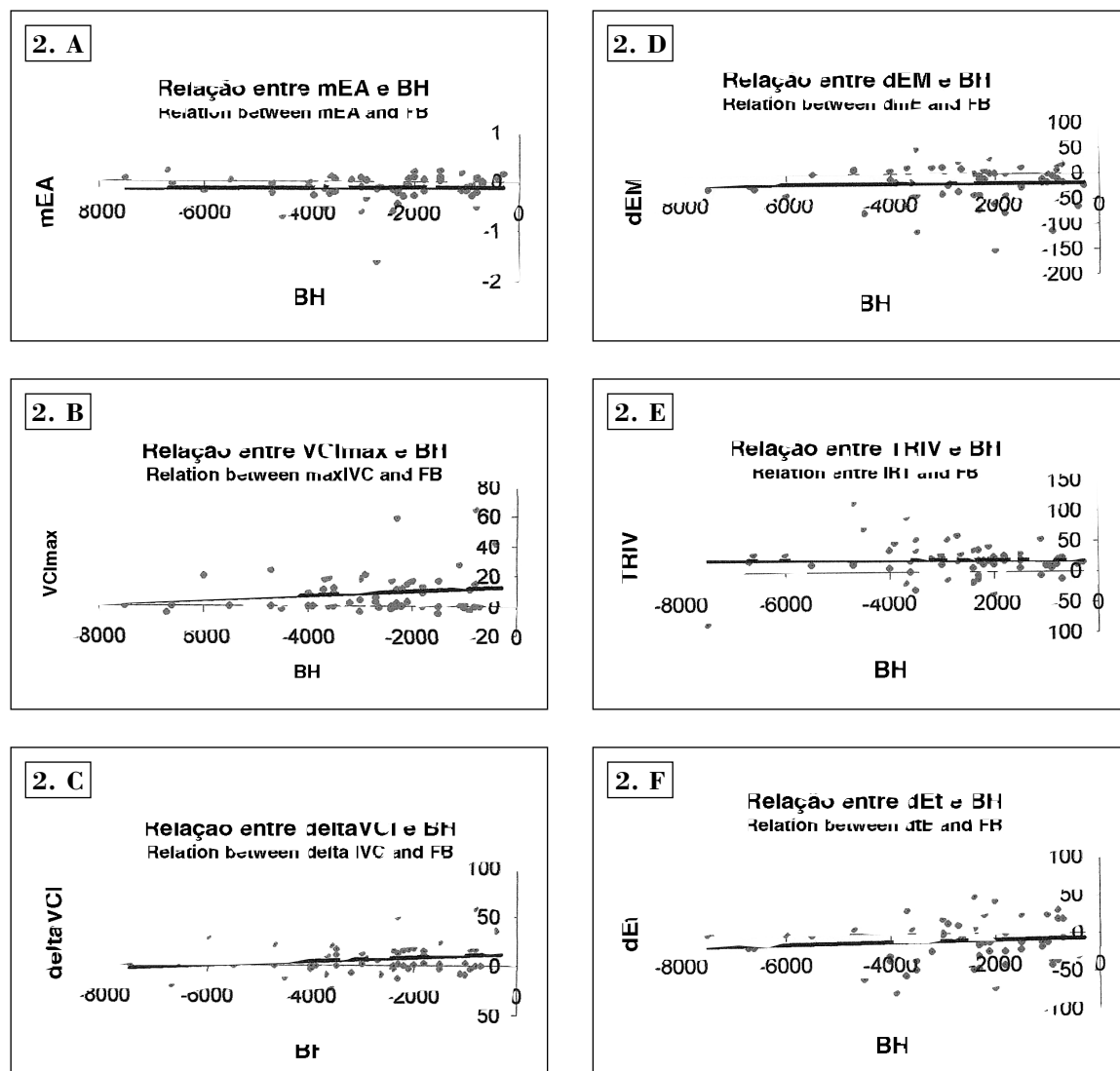


Fig. 2 Representação gráfica da ausência de correlação entre a relação E/A mitral (mEA, 2A), dimensão expiratória da veia cava inferior (VCImax, 2B) e colapso inspiratório da veia cava inferior (deltaVCI, 2C), desaceleração da onda E mitral (dEM, 2D), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV, 2E), tempo de desaceleração da onda E tricúspide (dEt, 2F) e a variação do balanço hídrico (BH).

Fig. 2 Graphical representation of lack of correlation between mitral E/A ratio (mEA, 2A), expiratory diameter of inferior vena cava (maxIVC, 2B), inspiratory collapse of inferior vena cava (deltaIVC, 2C), deceleration of mitral E wave (dmE, 2D), isovolumic relaxation time (IRT, 2E), deceleration of tricuspid E wave (dtE, 2F), and variations in fluid balance (FB).

entre o valor descida da PVC e o valor absoluto da negativização do balanço hídrico, como se mostra no na Fig. 1 (ausência de correlação).

Esta ausência de correlação verificou-se igualmente entre as variáveis que demonstraram uma variação estável perante a negativização do balanço hídrico, que se exemplifica de forma gráfica, com os casos da relação E/A mitral, dimensão expiratória da veia cava inferior e respectivo colapso inspiratório, tempo de desaceleração da onda E mitral, tempo de relaxamento isovolumétrico e desaceleração da onda E tricúspide na Fig. 2A a 2F. Assim, apesar

the value obtained having high statistical significance, with a strong tendency for a fall in its absolute value in all the groups studied ($p < 0.001$).

DISCUSSION

In the heterogeneous group of intensive care patients studied, some cardiac Doppler features varied with volume status changes, although in the ventilated patients, only IRT showed a stable variation. It is worth noting the relative homogeneity of the alterations found in each group, which suggests that larger

de a tendência de variação de alguns dos parâmetros ecocardiográficos-Doppler se mostrar consistente e com significado estatístico, não existe correlação entre a variação do balanço hídrico e estas mesmas variáveis.

Foram ainda comparados os valores das diferenças de cada uma das variáveis considerando os mesmos grupos. Os resultados mostram que, de uma forma geral, o grupo dos doentes ventilados apresenta um valor de regurgitação tricúspide maior, e nos doentes em sépsis observou-se um débito cardíaco superior à média.

Observou-se que a divisão da desaceleração E mitral sobre o TRIV apresentava um comportamento muito homogêneo, obtendo-se mesmo um valor com grande significado estatístico, com uma forte tendência para a descida do seu valor absoluto e em todos os grupos estudados ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

No grupo heterogêneo de doentes de Cuidados Intensivos estudado, certas características do Doppler cardíaco alteram-se com as variações da volémia, embora nos doentes ventilados, apenas o TRIV manteve uma variação estável. Salienta-se a relativa homogeneidade de alterações encontradas em cada grupo, que faz suspeitar que amostras maiores não iriam adicionar alterações significativas. Contudo, não se detectou qualquer correlação entre as variáveis e o balanço hídrico negativo, incluindo a PVC; não se podendo predizer a influência exacta da variação da volémia nos parâmetros analisados.

Para além dos aspectos metodológicos, a grande diferença entre o presente estudo e os escassos estudos semelhantes disponíveis na literatura, reside na questão inicialmente colocada (estudar desde início as modificações do Doppler cardíaco face a modificações da volémia) e nas características da população estudada. Nestes últimos são avaliados doentes com patologia cardíaca, sendo raras as referências a estudos ecocardiográficos transtorácicos em doentes ventilados, excluindo-os deste importante campo de investigação clínica.

Considerando modelos animais, Fragata et al.⁽²⁷⁾ estudou em oito cães anestesiados as variações do Doppler cardíaco face a uma sobrecarga hídrica gradual, através de injeções de 5 a 10 cc de soro. Descreve uma alteração bifásica do tempo de desaceleração da onda E

samples would not add significant changes. However, no correlation was found between the variables (including CVP) and negative fluid balance; it was therefore not possible to predict the precise effect of volume status changes on the parameters analyzed.

Apart from methodological aspects, the main difference between the present study and the few similar studies in the literature lies in the question originally posed (to study cardiac Doppler variations with volume status changes from the outset) and the characteristics of the population studied. The other studies included patients with heart disease, with few references to transthoracic echocardiographic studies in ventilated patients, thus excluding them from this important field of clinical research.

As far as animal models are concerned, Fragata et al.⁽²⁷⁾ studied cardiac Doppler variations in eight anesthetized dogs with gradual fluid loading by injections of 5 to 10 cc saline solution. The study describes a two-phase change in mitral E wave deceleration time, which only decreased with significant fluid loading, this later loading phase simulating a restrictive pattern of mitral transvalvular flow.

Other clinical studies, whose prime objective was to find a non-invasive way of determining wedge pressure in a branch of the pulmonary artery by echocardiography, report reduced mitral E wave peak velocity, increased mitral E wave deceleration time and an increase in IRT with the administration of nitroglycerin, and the opposite effect with infusion of saline solution.

Thus, the data presented in the present study, carried out in a clinical environment and including patients under mechanical ventilation, agree in general terms with what has been previously described, particularly as regards IRT and the behavior of the mitral E/A ratio. The same cannot be said of MF E wave deceleration time, whose behavior was different from that reported in most publications, tending to decrease.

We will now comment in more detail on two studies, in order to illustrate and compare the models used in the literature. Vanoverschelde⁽¹⁹⁾ tested how the results of his formula were modified by administering nitroglycerin to 8 of the 132 patients under study, all with heart disease (patients with ischemic heart disease, dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy and aortic stenosis, undergoing routine cardiac catheterization) and none under me-

mitral, que só diminui perante uma sobrecarga hídrica significativa, simulando nesta fase de sobrecarga mais tardia o padrão restritivo do fluxo transvalvular mitral.

Nos restantes estudos clínicos disponíveis, cujo objectivo inicial consistiu em encontrar uma forma de determinação não invasiva por ecocardiografia da pressão de encravamento de um ramo da artéria pulmonar, é descrita uma redução da velocidade pico E mitral, aumento do tempo de desaceleração da onda E mitral um aumento do TRIV quando se administra nitroglicerina, e um efeito contrário quando se infunde soro salino.

Assim, os dados descritos no presente trabalho, realizado em ambiente clínico e doentes submetidos a ventilação mecânica, concordam de forma genérica com o descrito, nomeadamente no que se refere ao TRIV e ao comportamento da relação E/A mitral, o mesmo não se passando em relação ao tempo de desaceleração da onda E do FTVM, cujo comportamento foi tendencialmente diferente do descrito na maioria das publicações, no sentido da sua diminuição.

Comentamos em mais pormenor dois dos estudos referidos, de modo a ilustrar e confrontar comparativamente os modelos de estudo disponíveis na literatura. Vanoverschelde⁽¹⁹⁾ testou a modificação da sua fórmula de cálculo através da administração de nitroglicerina em oito dos 132 doentes estudados, todos eles com patologia cardíaca (cardiopatia isquémica, cardiomiopatia dilatada, doentes; cardiomiopatia hipertrófica, estenose aórtica, submetidos a cateterização cardíaca de rotina), nenhum ventilado. Verificou que a relação E/A do FTVM mantinha uma variação estável, a par do TRIV. Já o tempo de desaceleração da onda E mitral mostrou uma tendência contrária aos achados do presente estudo.

O estudo de Gonzales-Vilchez merece-nos mais atenção⁽²¹⁾, pois incluiu 26 doentes ventilados, com o objectivo de determinar um método de cálculo da pressão de encravamento. No entanto, destes apenas 14 apresentavam patologia não cardíaca e a variação da fórmula com alterações da pré-carga só foi testada em apenas 13 doentes, nem todos ventilados, mas é concordante com o presente trabalho no que respeita ao TRIV.

A relação entre o tempo de desaceleração da onda E mitral e o TRIV mostrou ser um bom indicador da modificação da volémia. Contudo, convém recordar que a técnica de

chanical ventilation. He found that the MF E/A ratio maintained a stable variation, in parallel with IRT. Mitral E wave deceleration time had already showed the opposite tendency to the findings of the present study.

The study by Gonzales-Vilchez⁽²¹⁾, whose objective was to determine a means of calculating pulmonary wedge pressure, merits greater attention, since it included 26 patients under mechanical ventilation. However, of these only 14 presented non-cardiac pathologies and the variation in the formula with changes in preload was tested in only 13 patients, not all of whom were ventilated, but it is in agreement with the present study with regard to IRT.

The relation between mitral E wave deceleration time and IRT was shown to be a good indicator of volume status changes. Nevertheless, it should be remembered that the technique used to measure this parameter may be difficult to apply in critically ill patients, who are characterized by high heart rates, frequently with merging of the two waves.

We would like to highlight the disagreement between volume status changes and pressure variations observed in our study. This was also found by Buhre et al.⁽³⁶⁾, who reported a lack of correlation between wedge pressure, CVP and intravascular volume in patients after heart surgery, confirming the findings of other authors⁽³⁷⁻³⁹⁾. On this point, it is important to note that a somewhat narrow approach was taken towards volume status, with more weight being given to fluid balance and central venous pressure. These parameters, while easily available in intensive care, may not be sufficient to confirm actual changes in intravascular volume. Notwithstanding this important point, the association of negative fluid balance with variation in central venous pressure constitutes a strong indicator of volume status changes.

It is not surprising that the degree of tricuspid regurgitation in ventilated patients was greater than average, and that for patients with sepsis, cardiac output was also greater, due to the nature of the hemodynamic alterations in such patients⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

STUDY LIMITATIONS

Certain limitations of the study should be mentioned. Although the patient group was a reasonable size, the division into subgroups meant each group of patients was much smal-

medição deste parâmetro pode encontrar algumas dificuldades de aplicação no doente crítico, caracterizados por frequências cardíacas elevadas, com o fenómeno de fusão das duas ondas a ocorrer frequentemente.

Gostaríamos de assinalar o conflito entre as variações de volémia e as variações de pressão, patentes no estudo por nós apresentado. Este é igualmente exemplificado nos artigos de Buhre et al ⁽³⁶⁾, que relata a falta de correspondência entre a pressão de encravamento, a PVC e o volume intravascular, em doentes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, confirmando os achados de outros autores ⁽³⁷⁻³⁹⁾. Neste aspecto, parece-nos importante referir que a volémia foi abordada sob uma perspectiva algo restrita, valorizando-se a variação do balanço hídrico e a pressão venosa central. Qualquer destes parâmetros, facilmente acessíveis em Cuidados Intensivos, pode não ser suficiente para aferir a verdadeira modificação da volémia intravascular. Apesar desta importante consideração, a conjugação da variação negativa do balanço hídrico e correspondente variação da pressão venosa central, constituem um forte indício da variação da volémia.

Não surpreende que o valor da regurgitação tricúspide nos doentes ventilados seja superior à média, e que nos doentes em sépsis, o débito cardíaco seja igualmente maior, dada a natureza das alterações hemodinâmicas destes doentes ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Será necessário apontar algumas limitações a este estudo. Embora o grupo de doentes seja algo significativo, a divisão em subgrupos torna cada grupo de doentes de menores dimensões, o que pode comprometer a força estatística de alguns dados.

De notar ainda o facto de não terem sido incluídos doentes em fibrilhação auricular, excluindo assim parte significativa de doentes.

Outra preocupação, é a reproductibilidade dos dados, uma vez que as modificações inter-observador podem ser significativas, quando se trabalham dados com esta minúcia. Este aspecto, que não foi particularmente tratado neste estudo, mas pode ser mais um factor relevante.

CONCLUSÃO

Num grupo de doentes de Cuidados Intensivos Polivalentes, as variações de volémia po-

ler, which may reduce the statistical power of some of the data.

It should also be noted that patients with atrial fibrillation were not included, which excluded a significant proportion of patients.

A further concern is the reproducibility of the data, since inter-observer variation could be significant, especially working with such detail. This aspect has not been examined in the study, but it may be relevant.

CONCLUSION

In a group of intensive care patients, volume status changes may be associated, in a statistically significant way, with the mitral E/A ratio, mitral and tricuspid E wave deceleration times, IRT and the diameter and inspiratory collapse of the inferior vena cava. In patients under mechanical ventilation, only IRT shows this behavior. Although no significant correlation was found between the variables studied and changes in the fluid balance, it is possible to predict the direction of any variations but not their magnitude or absolute value.

The relation between mitral E wave deceleration and IRT was the best indicator of volume status changes in the group of patients studied, but its calculation may be greatly influenced by the technique used to measure the E wave deceleration time of mitral flow.

It is not possible from the present study to conclude that any particular Doppler echo parameter can be used to determine volume status changes in critically ill patients.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Dr. Tiago Marques for carrying out the statistical analysis.

dem ser associadas de forma estatisticamente significativa com a relação E/A mitral, o tempo de desaceleração da onda E mitral e tricuspíde, com o TRIV e com as dimensões e colapso inspiratório da veia cava inferior. Nos doentes submetidos a ventilação mecânica, apenas o TRIV manteve este comportamento. Na ausência de uma correlação significativa entre as variáveis estudadas e a variação do balanço hídrico, é possível prever o sentido da modificação, mas não o seu grau ou valor absoluto.

A relação entre a desaceleração da onda E mitral e o TRIV foi o melhor indicador da modificação da volémia no grupo de doentes estudados, mas a sua determinação pode ser grandemente influenciada pela técnica de medição do tempo de desaceleração da onda E do fluxo transvalvular mitral.

Do presente trabalho, não é possível inferir que determinado parâmetro de eco-Doppler pode servir por si só para verificação da alteração da volémia no doente crítico.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Tiago Marques a análise estatística efectuada.

Pedidos de separatas para:
Address for reprints:

PAULO MARCELINO
Hospital de Curry Cabral,
Unidade de Cuidados Intensivos
Rua da Beneficência, 8
1069-166 LISBOA, PORTUGAL
e-mail: marcelinop@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- Swan HCJ, Ganz W, Forrester CS. Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Eng J Med* 1970;283,9:447-51.
- Hellems HK, Haynes FW, Dexter LJ. Pulmonary "capillary" pressure in man. *Am J Physiol* 1948;155:98-105.
- Fitzpatrick GF, Hampson LJ, Burgess JH. Bedside determination of left atrial pressure. *CMAJ* 1972;106:1293-8.
- Batson GA, Chandrasekhar KP, Payas P, et al. Measurement of pulmonary wedge pressure by the flow-directed Swan-Ganz catheter. *Circ Res* 1972;6:748-52.
- Forrester JS, Diamond G, McHugh TJ. Filling pressures in the right and left sides of the heart in acute myocardial infarction: a reappraisal of central-venous pressure monitoring. *N Engl J Med* 1971;285:190-3.
- Gore JM, Goldberg RJ, Spodick DH. A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest*, 1987;92:721-7.
- Zion MM, Balkin J, Rosenmann D. Use of pulmonary artery catheters in patients with myocardial infarction. *Chest*, 1990;98:1331-5.
- Connors AF, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*, 1996;276:889-97.
- Mueller H and the ACC Expert Consensus Group. Present use of bedside right heart catheterization in patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol*, 1998;32:840-64.
- Taylor RW and the Steering Committee for the pulmonary artery catheter consensus conference. Pulmonary artery consensus conference: consensus statement. *Crit Care Med*, 1997;25:910-42P.
- Kirsher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Non-invasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol*, 1990;66:493-6.
- Moreno FL, Hagan AD, Holmen JR, et al. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol*, 1984;53:579-85.
- Marcelino P, Fernandes AP, Marum S, et al. Non-invasive evaluation of central venous pressure by echocardiography. *Rev Port Cardiol*, 2002;21:125-33.
- Yock PG, Popp RL. Non-invasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*, 1984;70:657-62.
- Currie PJ, Seward JB, Chan K-L, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1985;6:750-6.
- Lee RT, Lord CP, Plappert T, et al. Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am J Cardiol* 1989;64:1366-70.
- Feigenbaum H. Echocardiography. 5th Edition, 1994. Pages 143-144. Lea and Febiger
- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988;94:1176-86.

19. Vanoverschelde J-L, Robert AR, Gerbaux A, et al. Non-invasive estimation of pulmonary artery wedge pressure with Doppler transmitral flow velocity pattern in patients with known heart disease. *Am J Cardiol* 1995;75:383-9.
20. Chirillo F, Brunazzi C, Barbiero M, et al. Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:19-26.
21. Gonzalez-Vilchez F, Ares M, Ayuela J, et al. Combined use of pulsed Doppler and colour M-mode echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: an empirical approach based on an analytical relation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:515-23.
22. Temporelli PL, Scapellato F, Corrá H, et al. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:724-7.
23. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, et al. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:448-54.
24. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
25. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol* 1995;75:1256-62.
26. Mulvagh S, Quiñones M, Kleiman NS, et al. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure from Doppler transmitral flow velocity in cardiac patients independent of systolic performance. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:112-9.
27. Fragata J, Areias JC. Effects of gradual loading on left ventricular diastolic function in dogs: implications for the optimisation of cardiac output: volume loading and diastolic function. *Heart* 1996;75:352-7.
28. Lavine SJ, Campbell A, Held C, et al. Effect of nitroglycerin-induced reduction of left ventricular filling pressure on diastolic filling in acute dilated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:233-41.
29. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, et al. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:800-8.
30. Sztajzel J, Ruedin P, Stoermann C, et al. Effect of loading conditions during haemodialysis on left ventricular filling pattern. *Eur Heart J* 1993;14:655-61.
31. Voller H, Spielberg C, Uhrig A, et al. Doppler echocardiography measurements of diastolic filling parameters in acute change of pre and afterload in healthy probands. *Z Kardiol* 1992;81:687-94.
32. Choong CY, Abascal VM, Thomas J-D, et al. Combined influence of left ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988;78:672-83.
33. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, et al. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. *Circulation* 1990;81:1488-97.
34. Triulzi MO, Castini D, Ornaghi M, et al. Effects of preload reduction on mitral flow velocity pattern in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990;66:995-1001.
35. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
36. Buhre W, Weyland A, Schorn B, et al. Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery by-pass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:11-17.
37. Hansen RM, Viquerat CE, Mattay MA, et al. Poor correlation between pulmonary artery wedge pressure and left ventricular end-diastolic volume after coronary artery by-pass surgery. *Aesthesiology* 1986;64:764-70.
38. Marik PE. Assessment of intravascular volume: a comedy of errors. *Crit Care Med* 2001;29:1635-6.
39. Raper R, Sibbald WJ. Misled by the wedge? The Swan-Ganz catheter and the left ventricular preload. *Chest* 1986;89:427-34.
40. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al. The cardiovascular response to the administration of endotoxin. *N Eng J Med* 1989;321:280-7.
41. Metrangola L, Fiorillo M, Friedman G, et al. Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1971-5.
42. Vincent J-L, Gris P, Coffernils M. Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surger* 1992;111:660-7.